

INTRODUZIONE

- **LA LEUCEMOGENESI:** Processi cellulari critici: Stabilità e riparo DNA, Ciclo cellulare, Apoptosi, Trasduzione del segnale, Regolazione trascrizionale
- **IL GENE TP53:** mutazioni responsabili della Sindrome di Li-Fraumeni, predisposizione ereditaria a insorgenza di tumori tra cui leucemia
- **I GENI DELLE COESINE:** ruolo canonico (coesione cromatidi fratelli, riparo del DNA) e ruolo non canonico (regolazione della trascrizione genica)

SCOPO DEL LAVORO

IDENTIFICAZIONE E CARATTERIZZAZIONE: nuove varianti genetiche con un ruolo nella predisposizione a malattie ematologiche pediatriche

MATERIALI E METODI

SEQUENZIAMENTO DI NUOVA GENERAZIONE

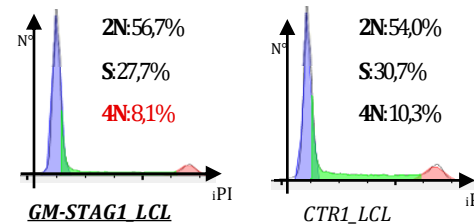


SAGGI FUNZIONALI: Ciclo cellulare (IP) e Scambio dei Cromatidi Fratelli

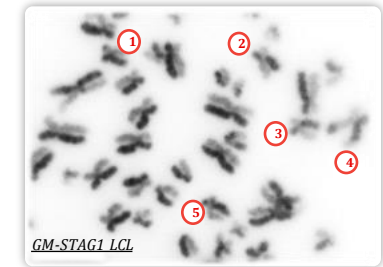
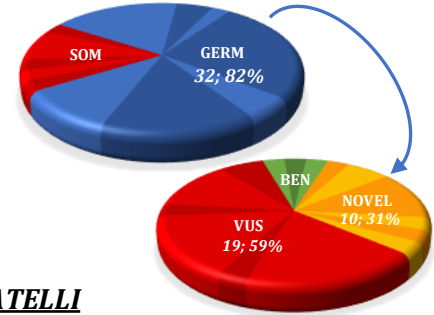
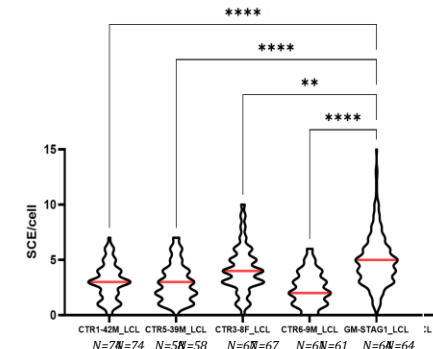


RISULTATI

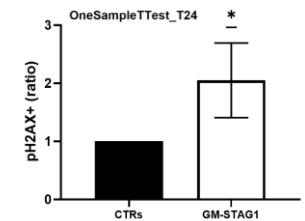
- **SCREENING SU N = 40 PAZIENTI IPODIPLOIDI:** trovate 19 varianti in TP53 (20/40 pazienti)
- **SCREENING SU N = 118 + 131 PAZIENTI PEDIATRICI** con esordio o ricaduta di LLA, varianti suddivise nei pathway di appartenenza dei geni: trovate 405 varianti totali, di cui 39 nei geni delle coesine
- **ANALISI DEL CICLO CELLULARE**
- **SCAMBIO DEI CROMATIDI FRATELLI**



T48 (N=4/campione)	4N cells (%)
CTR1 LCL	10,3 %
CTR2-GA LCL	13,4 %
CTR3-8F LCL	12,7 %
CTR5-39M LCL	9,9 %
CTR6-9M LCL	11,8 %
GM-STAG1 LCL	8,1 % *** (p=0,0002)



- **VALUTAZIONE DANNO DNA:** studi funzionali su LCL dopo introduzione di un danno (Raggi X) e positività a pH2AX



CONCLUSIONI E DISCUSSIONE

- **IDENTIFICAZIONE VARIANTI:** in TP53 e nei geni delle coesine
- **STUDI FUNZIONALI:** mutazione in STAG1 causa instabilità genetica e altera la capacità di riparare i danni al DNA

Instabilità genetica: potenziale ruolo in predisposizione e progressione di leucemia e di altre patologie ematologiche

PROSPETTIVE FUTURE: generazione di nuovi modelli di studio, con CRISPR/Cas9 su cellule pre-B murine (ex vivo) e in D. melanogaster (in vivo)